

学位論文内容要旨

氏名：和田 繁則 印

題目

生物学的同等性予試験を不要とするための個体内変動の要因調査と複合的要因による個体内変動の定量化に関する研究

緒言

生物学的同等性（以下、BE）試験は、製剤間のバイオアベイラビリティを比較する試験である。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下、BE試験ガイドライン）において、その目的は先発医薬品に対する後発医薬品の治療学的な同等性を保証することにあるとされており、BE試験は後発医薬品開発の成功を判断するための試験となる。

BE試験の必要例数及び採血時点は、通例、予試験を行い計画される。必要例数は、予試験結果の個体内変動及び製剤間差によって、統計学的に算出される。採血時点は、予試験における個別の被験者の血漿中薬物濃度推移に対してBE試験ガイドラインに規定された採血時点の充足性を評価し設定される。予試験の結果は、BEの同等・非同等の評価が目的の検証的試験として実施する本試験計画の設定根拠となる。

一方で、公表文献の個体内変動及び薬物動態パラメータ等を用いて必要例数を算出しBE試験を計画・実施することは許容されている。しかしながら、公表文献の個体内変動のほとんどは、試験計画、処方及び剤形が本試験のそれらと異なる場合の値である。したがって、それらは十分な根拠になり難く、予試験の実施が必要になる場合が多い。

これまでの研究において、個体内変動は、初回通過効果、溶解性、消化管内安定性、低吸収性及び食事等の要因により大きくなることが報告されているが、それら個々の複合的要因が、個体内変動に対してどのように定量的に関連するか、また試験計画の差異が個体内変動にどのように影響するかは、不明確である。

実際に予試験を実施して確認した個体内変動は、本試験計画の設定根拠として重要な位置づけとなる。しかしながら、予試験の実施は、後発医薬品開発のスピードやコストに大きく影響する。

そこで、本研究では、予試験を実施することなく個体内変動を予測する事を目的とし、個体内変動の複合的要因を重回帰分析することによって個体内変動を定量化すると共に、薬物特異的な個体内変動の要因についても探索した。本研究を行うにあたっては、日本ジェネリック株式会社で2008年から2017年に実施したBE試験77試験[34成分]を対象に有効成分ごとの基本情報及びBE試験結果のデータベースを作成し、種々の検討に用いた。

第1章 個体内変動の要因調査と複合的要因による個体内変動の定量化

<主な個体内変動要因の抽出>

初めに、個体内変動が25%以上あった21試験[12成分]の個体内変動の要因について文献調査を行い、主な個体内変動要因として、1) 最大血漿中濃度(以下、 C_{max})又は血漿中濃度一時間曲線下面積(以下、AUC)の算術変動係数(以下、 CV_{parm})が大きいこと、2) 消失半減期(以下、 $t_{1/2}$)が短いこと、3) バイオアベイラビリティ(以下、BA)が低いこと、4) 溶解度が低いことを抽出した。

C_{max} 又はAUCの個体内変動係数(以下、 CV_{intra})を目的変数、 C_{max} 又はAUCの CV_{parm} 、 $t_{1/2}$ 、BA、溶解性の指標としてDose number(以下、 D_o)を説明変数候補とした重回帰分析を行った。特異的な個体内変動要因を含まず、主な個体内変動要因の全てが既知であった40試験[23成分]を対象に C_{max} 及びAUCの CV_{intra} を定量化した結果、以下に示す CV_{intra} 予測式を確立した。

< C_{max} の個体内変動の予測式>

C_{max} の CV_{intra} の予測式(式1, $r=0.8971$)については、説明変数として $\ln(D_o)$ 、 $\ln(CV_{parm})$ 及び $\ln(t_{1/2})$ が選択され、 C_{max} 付近の採血時点を不足なく設定していることを前提に、 CV_{intra} の観測値(%) = CV_{intra} の予測値(%) ± 5 の精度で CV_{intra} を予測できた。

$$\ln(CV_{intra}) = 0.0376\ln(D_o) + 0.8382\ln(CV_{parm}) - 0.1666\ln(t_{1/2}) + 0.5270 \quad (\text{式1})$$

但し、 C_{max} 付近の設定採血時点数が不足している試験においては、予測式による CV_{intra} の予測精度が予測値(%) ± 8 まで低下した。そこで、各試験の血漿中薬物濃度の平均値を用いてコンパートメントモデル解析に基づくシミュレーションを行い、 CV_{intra} の予測精度が予測値(%) ± 5 と予測値(%) ± 8 の試験の採血時点数を比較した。その結果、 CV_{intra} の予測精度を予測値(%) ± 5 に

維持するためには、シミュレーション上の C_{max} から 1 割の減少範囲に 4 点以上の採血時点数を設定することが望ましいと考えられた。

<AUC の個体内変動の予測式>

AUC の CV_{intra} の予測式については、代謝の有無で個体内変動要因の寄与が異なることが示唆されたため、未変化体のまま尿中に排泄される割合が多い腎排泄型薬物と腎排泄型薬物以外を区別して確立した。腎排泄型薬物の AUC の CV_{intra} の予測式 (式 2, $r=0.9739$) については、14 試験 [7 成分] を対象に重回帰分析を行った結果、説明変数として $\ln(D_o)$ 、BA 及び $\ln(t_{1/2})$ が選択され、観測値 (%) = 予測値 (%) ± 5 の精度で CV_{intra} を予測できた。一方で、腎排泄型薬物以外の AUC の CV_{intra} の予測式 (式 3, $r=0.5368$) については、26 試験 [16 成分] を対象に重回帰分析を行ったところ、説明変数として $\ln(D_o)$ 及び $\ln(CV_{parm})$ が選択され、montelukast sodium の 1 つの試験結果を除き、観測値 (%) = 予測値 (%) ± 5 の精度で CV_{intra} を予測できた。Montelukast sodium の場合、原薬の特異的な物理化学的性質が複合的に溶解度の寄与率を変化させ、 CV_{intra} の予測精度が予測値 (%) + 8 になったと考えられた。Montelukast sodium のように複数の酸解離定数や pH 依存的な溶解度を持つ他の薬物のデータを蓄積して、この予測式の汎用性を拡大することが今後の課題である。

$$\ln(CV_{intra}) = 0.0373\ln(D_o) - 0.0173BA - 0.2622\ln(t_{1/2}) + 4.1731 \quad (\text{式 2})$$

$$\ln(CV_{intra}) = 0.0295\ln(D_o) + 0.4234\ln(CV_{parm}) + 0.9867 \quad (\text{式 3})$$

<主な個体内変動要因以外の薬物特異的な要因探索>

主な個体内変動要因としなかった他の個体内変動要因についてさらに考察した。同成分の試験間で CV_{intra} が再現されず重回帰分析の対象外とした 10 試験 [5 成分] において、次の 4 つの薬物特異的な個体内変動要因が確認され、予測式による CV_{intra} の予測精度を低下させていることが分かった。

1) acetaminophen の胃内容排泄速度の変動、2) silodosin の薬物動態 (クリアランス及び見かけの分布容積) の共変量として報告されている C 反応性タンパク質 (CRP) の変動、3) olopatadine hydrochloride の OD 錠を水なしで投与した時の吸収挙動の変動、4) clopidogrel sulfate と paroxetine hydrochloride hydrate における代謝酵素の遺伝子多型を有する被験者の混在。

薬物動態に腸肝循環の関与が認められている ezetimibe 製剤の BE 試験においては、ezetimibe 未変化体の C_{max} は過半数の被験者で、腸肝循環に起因すると推察される再吸収ピークとなった。そこで、胆汁に含まれる薬物が摂食に伴い胆嚢

から消化管へ排泄された後に、腸肝循環によって再吸収されることを考慮し、腸肝循環による再吸収が影響しない空腹時単回経口投与後から投与後 4 時間（昼食前）までの最高血漿中薬物濃度（以下、 $C_{\max 4}$ ）と再吸収の影響を含む C_{\max} の CV_{intra} を比較評価した。その結果、総 ezetimibe, ezetimibe glucuronide 及び ezetimibe 未変化体それぞれにおいて、 $C_{\max 4}$ 及び C_{\max} の CV_{intra} は同様であり、ezetimibe における腸肝循環による再吸収が C_{\max} の特異的な個体内変動要因にならないことと考えられた。

さらに、ezetimibe 製剤の BE 試験結果を用いて採血時点を意図的に減らした仮想的な状況を作製し C_{\max} への影響を評価した結果、 C_{\max} 付近の採血時点の不足が C_{\max} の特異的な個体内変動要因や製剤間差の評価の信頼性を低下させる要因となる可能性が示唆された。この結果は、 C_{\max} 付近の採血時点の不足が C_{\max} の CV_{intra} の予測式の精度を低下させる要因となる妥当性を裏付けるものであり、 C_{\max} 付近の採血時点を十分に設定することの重要性が改めて支持された。

第 2 章 本研究結果で得られた方法論の有用性に関する前向き検証

本研究で得られた知見を 2018 年以降に計画立案した代謝の関与や $t_{1/2}$ が異なる 2 つの BE 試験 [2 成分：memantine hydrochloride 及び pregabalin] に適用し、その有用性を前向きに検証した。まず、先発医薬品の薬物動態に関する情報に基づき、コンパートメントモデル解析に基づく血漿中薬物濃度のシミュレーション結果より、 C_{\max} から 1 割の減少範囲に 4 点以上の採血時点を確保できるように採血時点を設定すると共に、消失経路を踏まえて選択された CV_{intra} の予測式を用いて予測した C_{\max} 及び AUC の CV_{intra} に基づき被験者の必要例数を見積もり、BE 試験を実施した。その結果、いずれの BE 試験においても、 CV_{intra} の観測値 (%) は予測式による精度範囲（予測値 (%) ± 5 ）内であり、十分な検出力で BE を立証することができた。

以上、本研究は、薬物ごとの薬物動態特性を十分に調査した上で、特異的な個体内変動要因がないと判断できる場合、本研究で提案する CV_{intra} の予測式を用いて経口固形製剤の CV_{intra} をヒト試験実施前に予測することで、予試験を不要とする BE 試験計画の根拠を提供するものである。予試験を実施しないことは、後発医薬品開発のスピードを速めたりコストを削減させたりするだけでなく、被験者保護の観点でも非常に有意義であると考えている。

以上